

ち 1 例で破水が見られたが、出生後の児の経過から破水に起因する感染はなかったと判断した。

神経後遺症としては、てんかん 2 例、脳性麻痺（痙性または混合性）11 例であった。

D. 考察

分娩時に徐脈となり、神経後遺症を来した児の約半数は、前兆なく突然出現した徐脈であった。Sentinel event としては子宮内感染が重要である。また、脳障害につながるような病態なしに突然徐脈となった頻度としては、0.5/10,000 例であった。

E. 結論

徐脈発生前に異常パターンを呈していたケースでは、子宮内感染が重要な背景因子であった。このような場合には、分娩時の緊急に備えておく必要がある。

また、胎児への感染による脳機能異常から心拍数パターンの変化を起こす可能性も考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表：未

2. 学会発表：

1. 児玉由紀. 分娩時の急変！ ～胎児徐脈を予測できるか？～ 第 18 回ひむかセミナー 2014.3.1-2 (宮崎市)
2. 児玉由紀. 分娩時における徐脈発生前の胎児心拍数モニタリングパターン-胎児徐脈を予測できるか？- 第 20 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会 2014.3.8 (埼玉)
3. Yuki Kodama, Hiroshi Sameshima, and Tsuyomu Ikenoue. Placental pathology of stillbirths complicated by glucose intolerance during pregnancy: A regional population-based study in Japan. 61th Annual Meeting of Society for

Gynecologic Investigation.

2014.3.26-29 (Florence Italy)

4. 児玉由紀 他. 超低出生体重時における light-for-date 時の予後に関する検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会(口演) 2014.7.13-15 (東京)
5. 児玉由紀、住吉香恵子、大西淳仁、鮫島浩、池ノ上克. Population-based study における耐糖能異常妊娠. 第 30 回日本糖尿病・妊娠学会 2014.11. 28-29 (長崎)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

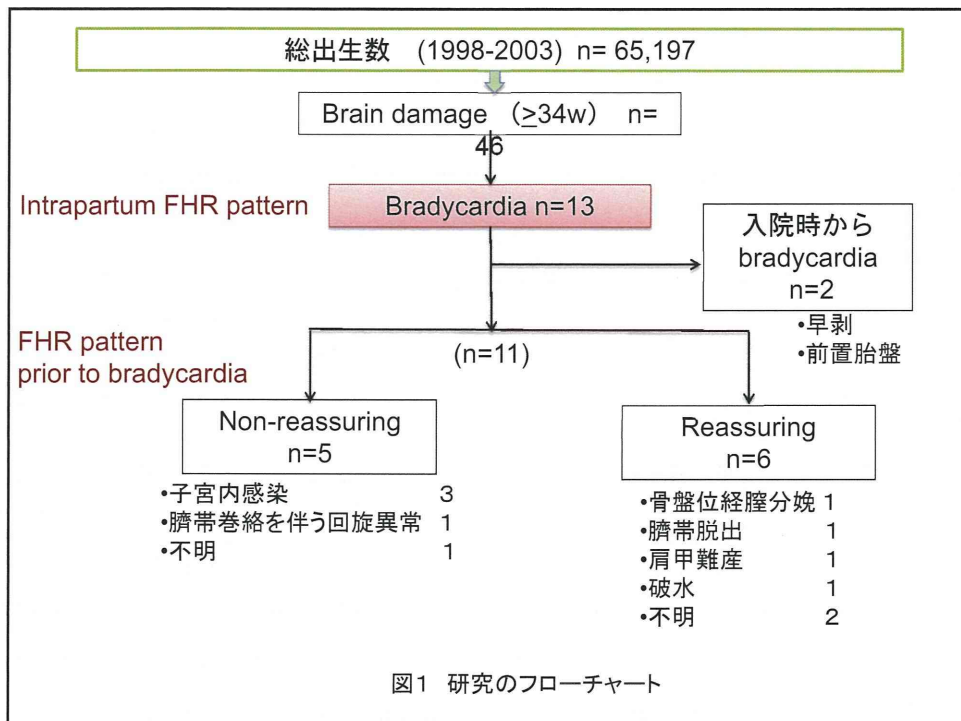


表1. 分娩時に胎児徐脈を呈した13例の概要

Case #	pH	BE	Apgar	Etiology	FHR patterns prior to bradycardia	Bradycardia	Outcome
Bradycardia on admission							
1	6.640-26.9	1/3	Placental abruption			<80bpm, 2hr	CP
2	6.800-21.0	1/3	Placenta previa			<70bpm, 30min	CP
Non-reassuring pattern preceding bradycardia							
3	6.914-20.0	4/6	Intrauterine infection	rL/D, tachycardia		50-70bpm, 40min	CP
4	6.690-23.0	0/0	Intrauterine infection	oL/D, V/D		<80bpm, 40min	CP
5	7.200	-6.8	3/4	Intrauterine infection	rL/D, tachycardia	90-120bpm, 15min	MR, Epilepsy
6	6.800-23.0	2/5	Malpresentation, cord coiling	oL/D		<80bpm, 14min	CP
7	6.749-18.4	2/2	Unknown	V/D		<100bpm, 20-40min	CP
Reassuring pattern preceding bradycardia							
8	NA	NA	1/1	Breech delivery	reassuring	<70bpm, 20min	CP
9	7.089	-11	2/3	Cord prolapse	reassuring	<100bpm, 30min	CP
10	6.857-21.0	2/2	Shoulder dystocia	mild V/D		60-90bpm, 13min	CP
11	6.870-17.7	1/3	ROM	reassuring (before 2hrs)		60-80bpm, 40min	CP
12	6.752-18.8	3/4	Unknown	mild V/D		<80bpm, 40min	CP
13	6.999-14.7	8/9	Unknown	mild V/D		90bpm	MR, Epilepsy

「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の
病態解明等と死亡数減少のための研究」

分担研究課題：乳児心肺停止症例に対する小児医療施設の救急外来での対応の現状

研究分担者： 中川 聡（国立成育医療研究センター病院 集中治療科）

研究協力者： 植松悟子（国立成育医療研究センター病院 救急診療科）

研究要旨

2007 年から 2014 年までの期間に、心肺停止で一小児専門医療施設の救急外来を受診した乳児症例で、最終的に死亡した症例を対象に、死因究明の目的で、眼底検査、CT スキャン、剖検がどの程度の頻度で行われているか、また、それらの陽性所見を検討した。当該期間に 35 例の乳児が心肺停止で救急外来を受診し、最終的に死亡した。これらの症例で、眼底検査は 15 例（43%）、CT スキャン 29 例（83%）、剖検は 9 例（26%）で行われていた。眼底検査の施行は、自己心拍非再開症例では、自己心拍再開症例よりも行われる頻度が低かった。乳児の死因究明のためには、必要な検査をルーチンで行えるようなシステム作りが必要であると考えられた。

A. 研究目的

乳児の心肺停止症例が、どれくらい小児専門医療施設を受診するのかについての報告は、少ない。また、これら心肺停止で医療機関を受診した症例で結果的に死亡した症例での死因究明に関して、我が国でどのような診療を行っているかについても、情報に乏しい。本分担研究では、我が国の一小児専門医療施設の救急外来へ心肺停止で受診した乳児で結果的に死亡した症例の特徴と、その施設で死因究明に対してどのようなアプローチで臨んでいるのか、また、行った検査で得られた陽性所見を検討した。

B. 研究方法

2007 年から 2014 年までに国立成育医療研究センター病院救急センター受診患者のうち、乳児の来院時心肺停止症例で、受診後結果的に死亡した症例を対象とした。こ

れらの症例の特徴、死因究明のために行われた検査としての眼底検査、CT スキャン、剖検の頻度と、それらの陽性所見に関して調査を行った。

C. 研究結果

当該期間に当院救急外来を受診した来院時心肺停止の乳児症例で最終的に死亡した症例は、35 例であった。これらの症例の月齢は 0～11 か月で、中央値は 4 か月だった。35 例中 22 例は、自己心拍再開がないまま死亡宣告となった（以下、自己心拍非再開症例という）。13 例は救急外来で自己心拍が再開したものの、最終的には死亡した（以下、自己心拍再開症例という）。

死因究明のための検査として、眼底検査、CT スキャン、剖検が行われた頻度は、表のとおりである。

表 心肺停止で救急外来を受診した乳児患者 (N=35) での眼底検査・CT スキャン・剖検の頻度

検査名	施行症例 (頻度)
眼底検査	15 例 (43%)
CT スキャン	29 例 (83%)
Autopsy imaging	19 例
それ以外の目的で	10 例
剖検	9 例 (26%)

眼底検査が施行されたのは 15 例だった。眼底検査で網膜出血が認められたのが 1 症例あった。眼底検査施行症例のうち 9 例は、自己心拍再開症例であった。自己心拍非再開症例では、自己心拍再開症例に比べ、眼底検査の施行頻度が有意に低かった ($p=0.02$)。

CT スキャンは、autopsy imaging として行われたのが 19 例で、それ以外の目的で行われたのが 10 例であった。Autopsy imaging として行われた症例では、死亡宣告後に CT スキャンが行われた。それ以外の目的で行った CT スキャンは、自己心拍再開症例で心停止の原因検索の一環として行われた。

Autopsy imaging として CT スキャンが行われた症例では、次の陽性所見を認めた。気管気管支内腔充満 2 例、肺水腫 1 例、左股関節炎 1 例、肝被膜下血腫 1 例、肝の低 CT 値 1 例であった。Autopsy imaging 以外の目的で CT スキャンが行われた症例では、次の陽性所見を認めた。舌根嚢胞 1 例、くも膜下出血 1 例 (この症例は眼底検査で網膜出血陽性だった)、脳浮腫 1 例、何らかの陽性所見 1 例 (風疹症候群が診断されていた患者) だった。

剖検は 9 症例 (院内・院外で行われた症例の合計) で行われた。このうち、5 例では autopsy imaging も行われていた。

剖検症例以外で、上記の検査、および、それ以外の検査所見も合わせて死因と思われた疾患が推定された症例は全 4 症例で、舌根嚢胞 (CT スキャン)、股関節炎 (鼠径部膿瘍、膿瘍からの培養陽性、CT スキャン)、虐待 (眼底検査、CT スキャン)、敗血症 (血液培養陽性) が死因もしくは死亡に密接に関係がある病態であると考えられた。

D. 考察

眼底検査は 15 例 (43%) で行われた。眼底検査は、自己心拍が再開しない症例では、あまりおこなわれていないことがわかった。自己心拍再開症例では、自己心拍再開後、心停止の原因を探るために種々の検査が時間的に可能となるが、自己心拍非再開症例では、救急外来での限られた時間内に眼底検査を含む種々の検査が行いにくい状況が推察された。網膜出血は虐待性頭部外傷を示唆する所見であるため、眼底検査の施行頻度を高める試みが必要であると考えられた。

CT スキャンは、29 症例 (83%) で行われていた。Autopsy imaging として CT が行われたのは 19 症例 (54%) だった。CT スキャンは、死因検索や心停止の原因検索の一環として積極的に行われていることがわかった。CT スキャンで得られた陽性所見が、すべて、死因を示唆するものではないにしても、心停止の機転を説明する所見が多く見つかることがわかった。

剖検の施行は 9 例 (26%) にとどまっていた。

当院の死因究明システムとしては、眼底検査・CT スキャン・剖検などの必要と思われる検査をチェックリストに組み込むなどの試みを行い、死亡症例の死因究明をさらに徹底させる必要性が考えられた。

E. 結論

乳児の心肺停止で救急外来を受診して、最終的に死亡した症例で、死因究明の一環として CT スキャンは、比較的高率で行われていた。一方、眼底検査は、半数以下の症例のみで行われていた。剖検の施行は30%以下にとどまっていた。今後、これらの検査を死因検索のシステムに組み入れる試みを行い、精度の高い死因究明の仕組みを構築する必要性が考えられた。

F. 参考文献

なし

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の
病態解明等と死亡数減少のための研究」

分担研究課題： 乳児の突然死例を解剖できる制度の構築についての倫理的検討

研究分担者： 平野慎也（大阪府立母子保健総合医療センター）

研究要旨

乳幼児の突然死例は、虐待の関連も含め、死因はできうる限り究明されなければならない。乳児突然死症候群の診断においても、解剖による病理所見は必須とされている。乳幼児の予期しない死亡例の解剖組織を一部保管し、新しい知見が発見された際に再検査を行うことは、より正確な診断にたどりつくことができる。またその解剖組織の詳細な検討により乳幼児突然死症候群そのものについても新しい知見が得られる可能性があり、乳幼児突然死症候群の病態解明に解剖組織の保管、組織の有効利用のための組織バンク等の構築は必要であると考えられる。しかし突然死の場合は死亡状況や近親者の心情から、簡単に承諾をとることはできないのも事実である。倫理的な側面も考慮しつつ、解剖を可能にする制度を構築するために、内外問わず幅広く情報収集することにより可能にしていくことを目的とし、我が国での死因究明および乳児の突然死の状況把握、解剖の状況を調査した。

A.研究目的

乳児突然死症候群の診断において、解剖による病理所見は必須とされている。解剖組織を一部保管し、新しい知見が発見された際に再検査をおこなうことは、より正確な診断にたどりつくことができ、またその解剖組織の詳細な検討により乳幼児突然死症候群そのものについても新しい知見が得られる可能性がある。しかし死亡状況や近親者の心情から、簡単に解剖の承諾をとることはできないのも事実である。倫理的な側面も考慮しつつ、解剖を可能にする制度を構築するために、内外問わず幅広く情報収集することにより、そのような制度を可能にしていくことを目的とする。

B.研究方法

各種媒体を通じ我が国の死因究明の状況、お

び乳児の死因究明の状況を調査する。

C.研究結果

平成 23 年度版子ども・若者白書によるとこどもの死亡原因で不慮の事故、不慮の窒息による死亡は年々減少が見られ、平成 23 年度においては乳児突然死症候群は全国で 148 人の死亡数と報告されている。乳児突然死症候群の診断において、解剖による病理所見は必須とされているがなかなか異常死体として発見されても、その場で解剖の承諾を得ることは困難をとまなうのも事実である。

○一般の診療における病理解剖について

病理解剖の件数も急速に減少していることがわかった。日本病理学会による年間剖検登録数は 1985 年の 4 万例をピークとして、1990 年か

ら急速に減少し2013年の発表においては1万5千件を下回っているようである。その背景には、医療費と医師数の抑制、臨床研修医制度などの医療政策や高度医療の提供などによる「医療現場での忙しさ」がある一方、それに関連してもたらされた患者側の医療への不信感も剖検率低下につながっているのではないかと考察されている。診療に関連した死亡における解剖についてさえも医療の中に根付いているものとは言い難い現状があった。一方で、警察が取り扱うような死亡については、我が国の死因究明制度は他の先進国と比べて充実しているとはいえないものであり、司法解剖5%、行政解剖6%程度であり、それは地域によっても大きく違いが見られる。解剖率の向上や死因究明のために「警察などが取り扱う死体の調査に関する法律」を制定し現在の司法解剖、行政解剖とはちがったいわゆる新法解剖が平成25年4月から施行されている。

○解剖の種類について

1. 司法解剖

異状死体について、犯罪性を問われる場合に刑事訴訟法に基づいて行う解剖のことである。警察、検察による「鑑定嘱託書」裁判官の「鑑定処分許可状」による。

2. 行政解剖

監察医制度のあるなしにより2つに区別される。

(1) 監察医制度の施行地域(狭義の行政解剖)

監察医制度は東京23区、横浜市、名古屋市、大阪市、神戸市にある。異状死体について、非犯罪死体で、死体解剖保存法に基づき、監察医が死因究明を目的に行う解剖である。

(2) 監察医制度施行以外の地域(承諾解剖)

死体解剖保存法に基づき、遺族の承諾を得て非犯罪死体の死因究明などを目的として行われるものである。

3. 新法解剖

「警察などが取り扱う死体の死因・身元調

査に関する法」(死因・身元調査法)「死因究明等の推進に関する法律」(推進法)に基づくもので2013年4月より行われている。これは、「警察署長は、取扱死体について、法人又は機関に所属する医師その他法医学に関する専門的な知識経験を有する者の意見を聴き、死因を明らかにするため特に必要があると認めるときは、解剖を実施することができる。」というものである。

死因究明の推進が期待されたが、施行後の実態は、期待されたほどの解剖率の向上や地域格差の改善は進まず、法的な枠組みが変わっても、結局解剖医が足りず、かつ偏在するという構造的問題が解消されていないことを判明させる結果となっている。欧米のレベルまで解剖率を向上させるためには、解剖医及び解剖施設の絶対数を大幅に増加させるとともに、解剖による死因究明の必要性について国民的な認識の向上を図る必要がある。警察庁の資料によっても2013年に警察が取り扱った遺体は16万9047体で、そのうちいわゆる新法解剖によって解剖された遺体は1418体であり、それほど貢献はしていないように見える。

このように成人でさえ死因究明は大きな課題である。

○大阪府における乳幼児死亡について

大阪府においてはほぼ毎年200人から250人ほどの乳児の死亡がある。監察医制度のある大阪市内では乳児死亡は毎年50人から100人であるが、周産期死亡の新生児や、先天性疾患等で死亡した乳児をのぞくと、いわゆる異常死体としての乳児死亡は大阪市内では毎年15人から20人前後であり、乳児死亡数全体のおよそ20~30%である。

乳幼児の突然死は原則として解剖を行うべきであるという考えは警察にも浸透しており、解剖は行われる傾向にあるが、最近では我が国でも児童虐待が社会問題として大きく取り上げられるため、乳幼児の異常死体を見るとき、事件性

はないと判断されても、犯罪性（虐待）の可能性が完全に否定できない限り乳幼児の変死事件に関しては、明らかな先天性疾患などを除き、ほとんどが司法解剖になっている現状があった。司法解剖となった以上は、情報は我々から隔離されることとなり、臨床あるいは病理の観点からお互いに議論できる環境が少なくなるという問題が出てきている。

子どもを突然に亡くした場合は、子どもの成長発達とともに時間を共有した家族にとってはいたたまれないものであり、そういった状況であり、解剖についての承諾を得ることには困難をとまなう。しかし子どもの死亡においては、事故を未然に防ぐといった予防可能なものも含まれており、予防可能な子どもの死亡を減少させることは、社会において、真剣に取り組んでいかなければならないのも事実である。解剖についての承諾を得るのが困難な場合に、剖検ほどの情報は得られないまでも、Autopsy Imagingの利用も考慮されていいものかもしれない。今後の検討課題であろう。

○子どもの死因究明のための活動

日本小児科学会 小児死亡登録・検証委員会および日本集中治療学会/日本法医学会/日本未熟児新生児学会/日本救急医学会/日本小児科医会より「子どもの死に関する我が国の情報収集システムの確立に向けた提言書 平成 24 年 1 月 22 日」が、またチャイルド・デス・レビュー研究会会長/日本法医学会理事長より、内閣府死因究明等推進会議、国家公安委員会あての要望書（平成 25 年 6 月 7 日）が提出されており、“死因究明制度の一環として、子どもの死亡登録・検証制度を法的に位置づけ、地域ごとに本制度を行うシステムの構築を要望する”といった内容になっている。

D. 考察および結論

乳児突然死症候群の診断において、解剖による病理所見は必須とされている。解剖組織を一

部保管し、新しい知見が発見された際に再検査をおこなうことは、より正確な診断にたどりつくことができ、またその解剖組織の詳細な検討により乳幼児突然死症候群そのものについても新しい知見が得られる可能性がある。しかし死亡状況や近親者の心情から、簡単に解剖の承諾をとることはできないのも事実である。倫理的な側面も考慮しつつ、解剖を可能にする制度を構築するために、まずは、死因究明の状況を調査した。成人でさえ死因究明は大きな課題であることが判明し、新法解剖といった法的な枠組みが変わってもなかなか現状の改善は困難である。死因究明の必要性についての国民の認識向上、解剖に対する医療従事者の意識改革が必要であろう。特に子どもにおいてはその死因究明のために各種活動は行われているが、まずは、死亡登録・検証制度を法的に位置づけるなどの対策が必要であろう。

E. 参考文献

- 1) 警察における死因究明等の推進 平成 24 年 11 月 16 日 第 2 回死因究明等推進計画検討会資料 警察庁
- 2) 栗生由希子 死亡例の診断における法医と病理・臨床との連携—大阪大学法医学講座・大阪府監察医事務所において— J.Jap.SIDS Res.Soc. Vol.10.No1 2010
- 3) 平成 24 年度版子ども・若者白書 内閣府

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1) 特許取得

なし

- 2) 実用新案登録

なし

- 3) その他

なし

「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の
病態解明等と死亡数減少のための研究」

分担研究課題：乳幼児突然死症候群または乳幼児突発性危急事態における代謝病態に関する研究

研究分担者：山口清次（島根大学医学部教授）

研究協力者：坊 亮輔（島根大学小児科）、高橋知男（島根大学小児科）、
山田健治（島根大学小児科）、小林弘典（島根大学小児科）、
長谷川有紀（島根大学小児科）

研究要旨

新生児マススクリーニングにタンデムマス法（TMS スクリーニング）が導入され対象疾患が拡大されたことにより、SIDS または ALTE（以下 SIDS/ALTE）様の発症形態をとる有機酸・脂肪酸代謝異常症がマススクリーニングで発見されるようになった。これらの疾患による SIDS/ALTE の発症予防効果が期待されている。SIDS/ALTE 様の発症形態をとり後方視的に代謝異常症と診断された11例の臨床的特徴を調べた。さらに SIDS/ALTE 様症状で発症した TMS スクリーニング対象疾患の症例を収集した。

その結果、SIDS/ALTE 類似症状で発症する代謝異常症の臨床的特徴として、①発熱に引き続く筋緊張低下、頑固な嘔吐がしばしば観察されること、②新生児期の一過性多呼吸、哺乳不良などの病歴を持っていることが多いこと、さらに③急性期の一般検査所見として、肝機能障害、高アンモニア血症、アシドーシス、あるいは低血糖などがしばしば観察されることも明らかになった。さらに SIDS/ALTE 様症状で発症する疾患としてカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II（CPT2）欠損症の頻度が高いこともわかった。しかし CPT2欠損症はこれまで見逃しが多いという理由で TMS スクリーニングでは1次対象疾患から外されている。

CPT2欠損症に基づく SIDS/ALTE を予防するためには、より精度の高い診断指標を開発することにより CPT2欠損症を1次対象疾患にすること、TMS スクリーニングで CPT2欠損症の疑われる所見に遭遇したら、ただちに確定診断に向けた努力をすること、などが求められる。

A.研究目的

先天性有機酸代謝異常症や脂肪酸β酸化異常症では、特に症状がないのに、何らかのストレスが加わった時、乳児突然死症候群（SIDS または ALTE 様の発症形態をとることがある。タンデムマスを導入した新生児マススクリーニング（TMS スクリーニング）では、アミノ酸血症の他に尿素回路異常症、有機酸代謝異常症（有機酸血症）、および脂肪酸β酸化異常症（β酸化異常症）が新生児期に発見されるようになる。TMS スクリーニングは2014年から全国実施され、SIDS、または ALTE 発症予防に貢献することが期待される。

TMS スクリーニングの SIDS 発症予防効果を高めることを目的として、TMS 対象疾患のうち、SIDS または ALTE 症状で発症後に、島根大学小児科で代謝異常症と診断した症例についてその自然歴と臨床的特徴について検討した。さらに、SIDS または ALTE 様で発症したカルニチンパル

ミトイルトランスフェラーゼ-II（CPT2）欠損症の症例を収集し検討した。

B.研究方法

1) SIDS、ALTE 様症状で発症した代謝異常症例の検討

2004年6月～2013年12月に島根大学医学部小児科でガスクロマトグラフ質量分析計（GC/MS）、またはタンデムマスによって分析した11例の先天代謝異常症を後方視的に診断し昨年報告した。今回さらに、これらの症例の SIDS または ALTE 発症前の臨床経過について検討した。

2) タンデムマス（TMS）スクリーニング対象疾患の SIDS または ALTE 発症例の検討

2014年より、TMS スクリーニングが全国実施されるまでに普及した。その対象疾患を表1に示す。TMS 検査対象疾患のうち、16疾患（表1の1～16）は見逃しが少なく、スクリーニングの効

果が十分に期待できるもので「1次対象疾患」とし、現時点では見逃し例が多く、発見してもその効果が確認できないと判定されたものを「2次対象疾患」(表1の▲印)としている。SIDSまたは

ALTE 類似症状で発症する可能性のある疾患を表1の右欄に示している。このうち SIDS または ALTE 様症状で発症した症例を収集した。

表1. タンデムマス導入後の新生児マススクリーニング対象疾患と頻度

No.	疾患	頻度	主な症状	SIDS・ALTE 様発症の可能性
タンデムマス検査(アミノ酸、有機酸、脂肪酸代謝異常症)				
A. アミノ酸代謝異常症 (全体で1:2.7万)				
1	フェニルケトン尿症*1	1/5.3万	発達遅滞	—
2	メープルシロップ尿症*2	1/195万	ショック	あり
3	ホモシスチン尿症*3	1/65万	骨格異常、血管異常	—
4	シトルリン血症1型	1/33万	高アンモニア血症	あり
5	アルギニコハク酸尿症	1/98万	高アンモニア血症	あり
▲	シトルリン欠損症	1/8万	肝炎症状、低血糖	—
B. 有機酸代謝異常症 (全体で1:2.2万)				
6	メチルマロン酸血症	1/11万	多呼吸、意識障害 ケトアシドーシス 高アンモニア血症 間欠的発作 神経退行など	あり
7	プロピオン酸血症*4	1/4.5万		あり
8	イソ吉草酸血症	1/65万		あり
9	複合カルボキシ欠損症	1/65万		あり
10	MCC 欠損症	1/15万		あり
11	HMG 血症	—		あり
12▲	グルタル酸尿症1型	1/28万		あり
	βケトチオラーゼ欠損症	—	あり	
C. 脂肪酸代謝異常症 (全体で1:3.4万)				
13	CPT1 欠損症	1/39万	全身けんたい 肝機能障害 高アンモニア血症 低血糖 急性脳症 突然死 骨格筋症状	あり
	VLCAD 欠損症	1/16万		あり
14	MCAD 欠損症	1/11万		あり
15	TFP 欠損症	1/98万		あり
16	CPT2 欠損症	1/28万		あり
▲▲▲	グルタル酸尿症2型	1/33万		あり
	全身性カルニチン欠乏症	1/28万		あり
タンデムマス検査以外 (内分泌疾患、糖代謝異常症)				
17	先天性甲状腺機能低下症 (CH)	1:3,000	発達遅滞	—
18	先天性副腎過形成症 (CAH)	1:1.7万	電解質異常、色素沈着	あり
19	ガラクトース血症I型	1:80万	肝障害、白内障	あり
	ガラクトース血症II型	1:50万	白内障	—

タンデムマス対象疾患の頻度は、1997～2012年にわが国で行われたパイロット研究(約195万人対象)の結果(厚生労働省研究班、2012年度「新生児マススクリーニング研究班」報告書、1997年から福井大学 重松陽介教授らがパイロット研究を始め、2004年から厚労省研究班で行われた)。タンデムマス法による発見頻度は全体で約9千人に1人。疾患1～19はタンデムマス導入後の新生児マススクリーニング対象疾患。▲:タンデムマス2次対象疾患(現時点では見逃しが多いなどの理由で一次対象となっていないもの)。疾患17～19は、タンデムマス法で検査できないため、従来と同じ方法で検査される。右欄の「あり」は、安定している時は無症状にみえてもSIDS様、またはALTE様症状で急性発症する可能性のある疾患。

C. 研究結果

- 1) SIDS または ALTE 症例から後方視的に診断された症例の臨床経過の検討
後方視的に先天代謝異常症が診断した11例の

発症年齢と疾患名を表 2 に示した(昨年報告)。これらの症例について発症前の症状または病歴の異常を検討した。

その結果、表 3 に示すように、発症前の情報で前駆症状として発熱、哺乳不良または頑固な嘔吐のみられた症例は 11 例中 10 例 (90%) あり、ま

た病歴で新生児期に何らかの異常 (一過性多呼吸、哺乳不良など) に気づかれていた。

急性期のルチン検査の異常として、肝機能障害、CK 高値、高アンモニア血症、代謝性アシドーシス、が 90~63%に見られ、また低血糖が 11 例中 3 例 (27%) にみられた。

表 2. 後方視的に代謝異常症の判明した症例 (島根大学、2004~2013 年)

	年齢 (性)	発症形態	疾患名
1	7d (F)	ALTE	メチルマロン酸血症
2	8d (F)	ALTE	シトルリン血症 I 型
3	8d (F)	ALTE	シトルリン血症 I 型
4	1m (M)	ALTE	三頭酵素欠損症
5	4m (M)	ALTE	グルタル酸血症 II 型
6	8m (M)	ALTE	メチルマロン酸血症
7	9m (M)	SIDS	CPT2 欠損症
8	1y1m (F)	SIDS	CPT2 欠損症
9	1y8m (F)	ALTE	メチルマロン酸血症
10	1y8m (M)	SIDS	MCAD 欠損症
11	1y10m (M)	ALTE	メチルマロン酸血症

表 3. 代謝異常症の判明した症例の臨床的特徴

臨床徴候	頻度
1) 発症前の情報	
前駆症状 (発熱、嘔吐、哺乳不良など)	10/11 (90%)
新生児期の異常の病歴 (多呼吸、筋緊張低下など)	7/11 (63%)
2) 急性期の異常所見	
肝機能異常・CK 高値	9/11 (90%)
高アンモニア血症	8/11 (81%)
代謝性アシドーシス	7/11 (63%)
低血糖	3/11 (27%)

2) TMS スクリーニング対象疾患の SIDS または ALTE 発症症例の検討

TMS 対象疾患となっている症例を収集した。(千葉こども病院、高柳正樹先生の協力)。3 年以内に収集できた 4 例を表 4 に示した。4 例はすべてカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT2) 欠損症であった。

症例 1 (CPT2 欠損症): 日齢 5 に行われた TMS スクリーニングで 三頭酵素 (TFP) 欠損症が疑われた。日齢 15 に行われた再検査では「異常なし」と判定され、フォローアップオフとなった。生後 8 か月に発熱した時、同日夕方に突然死した。死後の TMS 分析と遺伝子検査によって CPT2 欠損

症と診断された。

症例 2 は (CPT2 欠損症): 日齢 5 に行われた TMS スクリーニングでは「異常なし」であった。生後 7 か月に発熱に引き続いて急性脳症を呈し、解熱後重症心身障害を残した。急性期の TMS 検査と遺伝子検査によって CPT2 欠損症と後方視的に診断された。

症例 3 (CPT2 欠損症): 日齢 5 に TMS スクリーニングを受けたが、この自治体では 2 次対象疾患である CPT2 欠損症は、検査対象とされていない。生後 8 か月に筋緊張低下がみられ、第 3 病日に発熱、第 4 病日に入院したあと突然死した。死後の TMS 分析と遺伝子検査によって CPT2 欠

損症と診断された。

症例 4 (CPT2 欠損症) 2013 年以前の症例である。この自治体では TMS スクリーニングが開始されていなかった。生後 9 か月に発熱しインフル

エンザと診断されたが、その翌日に突然死した。死後の TMS 分析と遺伝子検査によって CPT2 欠損症と診断された。

表 4. SIDS または ALTE 様症状で発症した CPT2 欠損症の症例収集

	新生児マススクリーニング結果	発症経過	転帰	最終診断	地域
1	TFP 欠損症 (疑) (日齢 15 の再検では正常)	生後 8 か月発熱	同日突然死	CPT2 欠損症	中四国地方
2	異常なし	生後 7 か月発熱後急性脳症	重度心身障害児	CPT2 欠損症	中四国地方
3	異常なし (CPT2 欠損症は対象外の自治体)	生後 8 か月ぐったり	3 日目発熱 4 日目入院・突然死	CPT2 欠損症	関東地方
4	開始前	生後 9 か月インフルエンザ	発症翌日突然死	CPT2 欠損症	関東地方

※症例収集には、千葉こども病院 高柳正樹先生の協力を受けた。略字：TFP=三頭酵素；CPT2=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II

D. 考察と結論

TMS スクリーニングの普及によって、SIDS または ALTE (SIDS/ALTE) の予防が期待されている。SIDS/ALTE 類似症状で発症する代謝異常症の臨床的特徴として、①発熱に引き続く筋緊張低下、頑固な嘔吐がしばしば観察されることがわかった。また新生児期の一過性多呼吸、哺乳不良などの病歴を持っていることが多いことも特筆すべき情報である。さらに急性期の一般検査所見として、肝機能障害、高アンモニア血症、アシドーシス、あるいは低血糖などがしばしば観察されることも明らかになった。TMS スクリーニング陽性者、あるいは急性脳症などの乳児例に遭遇した時、これらに配慮した対応が求められる。

また TMS スクリーニング対象疾患には、SIDS/ALTE 症状で発症する疾患が多いことが知られている。TMS 対象疾患のうち SIDS/ALTE 様の症状で発症した症例を収集しているが、これまでのところ 4 例はいずれも CPT2 欠損症であった。TMS スクリーニングのパイロット研究によると、CPT2 欠損症の頻度は 28 万人に 1 人と計算されている。しかし TMS スクリーニング導入前に調査した報告によると、日本人の β 酸化異常症の中で CPT2 欠損症はもっとも多かった。

以上のことを考えると、CPT2 欠損症は日本人

では最も頻度の高い代謝異常症と考えられるにもかかわらず、新生児マススクリーニングでは見逃し例が多いために、1 次対象疾患にリストされていない。本症による SIDS/ALTE を予防するためには、より精度の高い CPT2 欠損症の診断指標を開発して 1 次対象疾患にすること、現在 2 次対象疾患であるが、疑わしい症例では確定診断の努力をすることなどが求められる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Naiki M, Ochi N, Kato YS, Purevsuren J, Yamada K, Kimura R, Fukushi D, Hara S, Yamada Y, Kumagai T, Yamaguchi S, Wakamatsu N: Mutations in HADHB, which encodes the β -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy. American Journal of Medical Genetics A 164(5): 1180-1187, 2014 (May)
- 2) Yasuno T, Osafune K, Sakurai H, Asaka I, Tanaka A, Yamaguchi S, Yamada K, Hitomi H,

- Arai S, Kurose Y, Higaki Y, Sudo M, Ando S, Nakashima H, Saito T, Kaneoka H: Functional analysis of iPSC-derived myocytes from a patient with carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 448(2): 175-181, 2014 (May)
- 3) Mine J, Taketani T, Yoshida K, Yokochi F, Kobayashi J, Maruyama K, Nanishi E, Ono M, Yokoyama A, Arai H, Tamaura S, Suzuki Y, Otsubo S, Hayashi T, Kimura M, Kishi K, Yamaguchi S: Clinical and genetic investigation of 17 Japanese patients with hyperekplexia. *Developmental Medicine & Child Neurology: Online*, 2014 (OCT)
 - 4) Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugiee H, Shigematsu Y, Tamaoka A: Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Journal of The Neurological Sciences* 346(1-2): 350-352, 2014 (November)
 - 5) Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyoe P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S, Wasant P: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain and Development pii: S0387-7604(14)00253-8*, inpress
 - 6) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの社会的意義と課題. *公衆衛生情報* 44(3): 5-8, 2014 (6月)
 - 7) 坊岡美奈, 比嘉明日美, 津野嘉伸, 熊谷健, 奥谷貴弘, 吉川徳茂, 城道久, 太田菜美, 八木重孝, 南佐和子, 井篁一彦, 山田健治, 山口清次: 胎児心不全で発症したミトコンドリア三頭酵素欠損症の1例. *日本周産期・新生児医学学会雑誌* 50(3): 1015-1021, 2014 (9月)
 - 8) 山本幹枝, 安井建一, 渡辺保裕, 古和久典, 山口清次, 中嶋健二: ホモシスチン尿症をともなったメチルマロン酸尿症の1例. *臨床神経学* 55(1): 23-28, 2015 (1月)
 - 9) 山口清次: ミトコンドリア脂肪酸 β 酸化異常症. 編: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群 (第2版) III -その他の神経疾患を含めて- -VII 先天代謝異常-, 日本臨床社, 大阪, p627-631, 2014 (6月, 883)
 - 10) 山口清次: 有機酸代謝異常. 編: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群 (第2版) III -その他の神経疾患を含めて- -VII 先天代謝異常-, 日本臨床社, 大阪, p622-626, 2014 (6月, 883)
 - 11) 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症. 編: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31 神経症候群 (第2版) VI -その他の神経疾患を含めて- -XIV てんかん症候群全般てんかんおよび症候性 特異症候群 先天代謝異常-, 日本臨床社, 大阪, p205-211, 2014 (12月)
- ## 2. 学会発表
- 1) Yamaguchi S: Organic Acidaemias and emergency treatments. 1st Asia Pacific Inborn Errors of Metabolism Course. Tokyo, January 2014
 - 2) Yamaguchi S: Pediatric emergency and inborn metabolic disease. Seminar: Updates on Inborn Errors of Metabolism. Kubang Kerian Kelantan, Malaysia, April 2014
 - 3) Yamaguchi S, Liu L, Furui M, Yamada K, Taketani T, Shibata N, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S: Improvement of fatty acid oxidation capacity of cells from fatty acid oxidation defects at low temperature: evaluation by in vitro probe assay. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Innsbruck, Austria, September 2014
 - 4) 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 新井真理, 室谷浩二, 山口清次: 尿中有機酸分析によりトルエン中毒が疑われた5ヵ月男児例: 虐待の疑いのあるALTE症例. 第20回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会. さいたま市, 2014年3月
 - 5) 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: ピボキシル基を含む抗菌薬内服後の二次性カルニチン欠乏症 22例の検討. 第117回日本小児科学会. 名古屋, 2014年4月
 - 6) 坊 亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: 管理に難渋しているCPT-2欠損症の4ヵ月女児例. 第93回山陰小児科学会. 米子, 2014年9月

- 7) Vatanavicharn N, Taketani T, Nabangchang C, Yamaguchi S: Isolated sulfite oxidase deficiency: A rare metabolic disorder with neuroimaging mimicking perinatal asphyxia. 第 56 回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014 年 11 月
- 8) 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 高橋知男, 山口清次: GC/MS を用いた尿中有機酸分析によるアジア各国の有機酸血症の特徴. 第 56 回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014 年 11 月
- 9) 山田健治, 小林弘典, 坊亮輔, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: VLCAD 欠損症でどうして C14:1 が上昇するのか?. 第 56 回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014 年 11 月
- 10) 李知子, 鶴田悟, 山田健治, 小林弘典, 長谷

川有紀, 山口清次, 飯島一誠, 竹島泰弘: 黄疸を契機に診断に至った全身性カルニチン欠乏症の一例. 第 56 回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014 年 11 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の
病態解明等と死亡数減少のための研究」

分担研究課題：小児突然死の病理診断

研究分担者：中山雅弘（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）
研究協力者：柳原 格（大阪府立母子保健総合医療センター研究所）
松岡圭子（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）
竹内 真（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

研究要旨

当センターの 30 年間に於ける突然死剖検症例の解析を行った。当科でこれまで検索した突然死症例の内訳は SIDS が 34 例、原因不明の乳幼児突然死（SUD）が 35 例であった。これらの中で、肝臓の脂肪染色の再検討が可能な症例は 33 例であった。異常な小脂肪滴が確認され、脂肪酸あるいはミトコンドリア異常症が濃厚に疑われた陽性例は 8 例(24.2%)であった。臨床状況や一般剖検所見を 6 例につき検討した。

A.研究目的

近年、タンデムマスを利用した新しい代謝異常スクリーニング体制による成果で脂肪酸や有機酸代謝異常症に関しては一定程度診断可能となってきた。しかし、ミトコンドリア異常症に関しては、血液濾紙などによるスクリーニングはなされておらず、死亡症例においても通常の病理解剖では診断が困難である。突然死の中では、以前より代謝異常症が一定程度含まれているといわれ、その頻度は 10-20%程度と考えられている。

今回、剖検症例において、肝臓の脂肪染色の検索を行い、以前に原因不明の突然死とされていた剖検例の再検討を行った。今回の研究は今後の乳幼児突然死の剖検診断の精度向上に重要であり、また過去の症例検索においても診断の再評価に役立つものとする。

B.研究方法

大阪府立母子保健総合医療センター（以下当センター）の病理検査室では、1981 年の開所以来病理検体がすべて登録されている。当センターの 30 年間に於ける突然死剖検症例の解析を行った。当科でこれまで検索した突然死症例の内訳は SIDS が 34 例、SUD が 35 例であった。肝臓の脂肪染色の再検討が可能な症例は 33 例であった。肝臓の脂肪化を評価する方法として、①H.E.染色、②Oil-Red O 染色、③アディポフィリンの免疫染色がある。Oil-Red O 染色は、ホルマリン標本から凍結標本を作製するもので、特異性はよいが、パラフィン標本では検討できず、少数例しか染色されていなかった。アディポフィリン免疫染色は、プロゲン社の抗ヒト相同マウスアディポフィリンモノクローナル抗体(Clone125, Progen biotechnik)を利

用した脂肪膜を染色するものである。これらを総合的に評価し、肝細胞の脂肪沈着の形状・程度を検討した。以前に、肝生検および剖検例の中でミトコンドリア病の解析の経験から、脂肪滴の大きさ（小脂肪滴・中脂肪滴・大脂肪滴）と分布状態より、びまん性の小脂肪滴沈着(microsteatosis)を陽性例とした。

これらの中で、臨床状況や剖検所見が確認された 6 例につき周産期状況や病理所見を検討した。

C.研究結果

脂肪染色が施行されていた 33 例のうち、脂肪化はあるが、明らかな大脂肪滴の症例が 2 例あり、いずれも臨床経過からも代謝異常症の可能性は低い例であった。異常な小脂肪滴が確認され、脂肪酸あるいはミトコンドリア異常症が濃厚に疑われた陽性例は 8 例(24.2%)であった。陽性 8 例中、1 例は臨床状況や剖検情報が不明であった。1 例は新生児期に高アンモニア血症があり、CPS(carbamyl phosphate synthetase) I 欠損症と診断され、11 ヶ月で死亡した症例である。

臨床状況や一般剖検所見を残りの 6 例につき更に検討した。死亡時の年齢は、突然死症例全体では、生後 4 日から 12 歳であるが、小脂肪滴優位の症例は、死亡時年齢が、生後 12 日から 6 ヶ月であった。当初の診断は、SIDS が 3 例で、SUD が 2 例、心内膜線維弾性症が 1 例であった。剖検所見では、心内膜線維弾性症や心筋症疑いが 5 例に認められた。肺出血は 3 例に認めた。肝臓の病理所見では、肝硬変など肉眼的に明らかな異常はなく、重量の増

加した症例も認めなかった。新生児の CPS I 欠損症のみ著明な肝腫大を認めた。肝臓の組織所見では、H.E.染色のみで肝臓の脂肪化が明らかな例は 4 例であった。2 例は、脂肪染色により診断されていた。

D.考察

肝臓は脂肪代謝の中心臓器で、正常でも、2.4-8.2g/100g 湿重量の脂肪成分を含む。肝臓の脂肪成分の増加は、①脂肪組織からの脂肪酸の動員増加、②肝細胞内での脂肪合成の増加、③脂肪の酸化の低下、④肝細胞からの脂肪放出低下などにより起こる。肝臓における脂肪肝の病理所見として、脂肪が細胞質の大部分を占め、核の偏在が認められるものを大滴性脂肪肝(macrovesicular steatosis)といい、微細な脂肪滴が膜周囲から細胞全体にびまん性に認められるものを小滴性脂肪肝(microvesicular steatosis)と呼ぶ。大脂肪滴変性は、慢性鬱血、低酸素血症、アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪肝(NASH)などで見られる。肝臓の小脂肪滴変性は非常に重要な所見であり、代謝性疾患とくに小児では、Reye 症候群や脂肪酸代謝異常症に特徴的な脂肪肝とされている。ミトコンドリア病も小滴性の脂肪肝であるとされている。むしろ、最近では、第一にミトコンドリアのβ酸化の異常症を考え、その他には、Reye's syndrome、脂肪酸代謝異常症、Wolman 病を考慮すべしとされている。

組織における脂肪化の確認については、一般的には、H.E.染色に加えて、Sudan III や Oil-Red O 染色などが用いられる。H.E.染色では、空泡変性やグリコーゲンな

どとの鑑別がつかないことも多く、確定所見とは言えない。SudanⅢや Oil-Red O 染色はホルマリン固定後に凍結標本を作成して染色を行うもので、パラフィン包埋後の標本では染色できない。作成された標本でも脂肪かどうかの確定はできるが、細胞内の分布状態の観察には適していない。アディポフィリン染色は、細胞内の脂肪滴を形成する膜に発現する抗原に対応するもので、パラフィン切片での免疫染色が可能な抗体である。H.E.染色では、大脂肪滴はともかく、小脂肪滴では診断困難例が多くみられた。これに対して、アディポフィリン染色では、小脂肪滴の肝細胞内での分布状態などの分析にも十分に対応可能であった。

突然死症例 (SIDS が 34 例、SUD が 35 例) のうち、33 症例で脂肪化の再評価が可能であった。びまん性に小脂肪滴が確認され、脂肪酸あるいはミトコンドリア異常症が濃厚に疑われた陽性例は 8 例(24.2%)であった。肝臓に小脂肪滴が存在し、SIDS と鑑別が困難な疾患として、ミトコンドリア病のほかに、脂肪酸酸化異常症がある。中でも、中鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症(MCAD)とカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ欠損症(CPTⅡ)が有力である。最近の日本での代謝疾患による乳幼児突然死として、CPTⅡが多く報告されている。ミトコンドリア病は、従来強調されている筋肉症状が前景に立つ比較的軽症例は年長児発症例に多いが、乳児期発症例は症状が多彩で、重篤症例が多く、脳筋症状に加えて、消化器・肝症状や心筋症状が特徴とされる。ミトコンドリア呼吸鎖異常症(MRCD)と称される。突然

死の中にも含まれていると思われるが、診断の困難性もあり、詳細な解析は行われていない。一方、脂肪酸酸化異常症は、近年、出生時のタンデムマス・スクリーニングの対象疾患に指定され、今後は早期発見・治療が可能となることが期待される。剖検例からの今回の検索では、これらを鑑別することはできないが、代謝疾患による突然死であった可能性は極めて高い。中でもミトコンドリア病は出生 5000 人に 1 人と言われ、他の疾患よりも頻度が高く、また、剖検でも、心肥大の合併が多く診断されており、可能性が強いと考える。診断は、6 例中 3 例が SIDS と診断されていた。今後は、乳幼児突然死の病理診断に際して、肝臓の脂肪染色を活用し、疑わしい症例に関しては確定診断を行うという方針が重要と考えられる。

E.参考文献

- Vawter GF, McGraw CA, Hug G, kozakewich HPW, McNaulty J, Mandel F. An hepatic metabolic profile in sudden infant death(SIDS), Forensic Science international 1986;30:93-8
- Emery JL, Variend S, Howat AJ, Vawter JF. Investigation of inborn errors of metabolism in unexpected infant deaths. The Lancet 1988;1:29-31
- Sebire NJ, Malone M, Ashworth M, Jacques TS edit. Diagnostic Pediatric surgical pathology, Churchill Livingstone, 2010, p304-309
- Heid HW, Moll R, Schwetlick I et al Adipophilin is a specific marker of lipid accumulation in diverse cell types and

diseas. Cell Tissue Res
1998;294:309-321

五十嵐隆、高柳正樹編 見逃せない先天代謝異常症 中山書店、東京、2010

Skladal D et al Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. Brain
2003;126:1905-12

F. 結論

突然死剖検症例において、肝臓の脂肪染色を中心に剖検例の再検討を行った。33例中、8例(24.2%)に異常な小脂肪滴の増加を認めた。SIDSと診断されていた症例の中でも代謝異常症の可能性が強く示唆される症例があった。今回の研究は今後の剖検診断の精度向上に必要であり、また過去の症例検索においても診断の再評価に役立つと考える。

G. 健康危険情報

特記すべきものなし。

H. 研究発表

1) 論文発表・著書

1. Saka R, Okuyama H, Uchida K, Nakahira K, Sasaki T, Nose S, Nakayama M, Fukuzawa M, Yanagihara I. The expression of surfactant proteins A and D in the intestines and pancreas of murine fetuses. Open Journal of pediatrics
2014
2. Tanaka Y, Mimura K, Kanagawa T, Nakayama M, Matsuzaki S,

Kinugasa-Taniguchi Y, Endo M, Kimura T. Interstitial Pregnancy Resulting in a Viable Infant Coexistent with Massive Perivillous Fibrin Deposition : A Case Report and Literature Review. 2013

3. Wu H N, Nakura Y, Motooka D, Nakamura S, Nishiumi F, Ishino S, Kawai Y, Tanaka T, Takeuchi M, Nakayama M, Fujita T, Yanagihara I. Complete Genome Sequence of *Ureaplasma parvum* Serovar 3 Strain SV3F4, Isolated in Japan. Genome Announcements. 2014 ; 2 :
4. Ohata Y, Yamazaki M, Kawai M, Tsugawa N, Tachikawa K, Koinuma T, Miyagawa K, Kimoto A, Nakayama M, Namba N, Yamamoto Hi, Okano T, Ozono K, Michigami T. Elevated Fibroblast Growth Factor 23 Exerts Its Effects on Placenta and Regulates Vitamin D Metabolism in Pregnancy Hyp Mice. Journal of Bone and Mineral Research. 2014 : 1627-1638
5. 佐野博之、望月成隆、白石淳、平野慎也、北島博之、中山雅弘. 極低出生体重児の甲状腺ホルモン値. 日本未熟児新生児学会雑誌 2014 ; 26 : 139-144
6. 洲加本彩、澤田明久、清水真理子、菊池広朗、近藤統、佐藤真穂、安井昌博、松本富美、西川正則、中山雅弘、井上雅美. 膀胱浸潤を呈した小児突発性好酸球増多症候群の1例.

- 日小児血がん会誌 2014 ; 51 : 14-17
7. 中山雅弘. 絨毛膜羊膜炎-病理診断のポイントと臨床相関-. 病理と臨床 2014 ; 32 : 503-510
 8. 宮野章、中山雅弘、和栗雅子、中西功. 先天性心ブロック発症予測における抗 SS-A/Ro 抗体、抗 Ro52 抗体および抗 Ro60 抗体測定試薬の比較検討. 臨床病理 2014 ; 62 : 324-331
 9. 宮野章、森永しのぶ、笠原敏喜、中山雅弘、竹内真. HTLV-1 抗体と HCV 抗体における IgG 型抗ウシ血清アルブミン抗体の非特異反応に与える影響について. 大阪府立母子保健総合医療センター雑誌 2014 ; 30 : 15-21
 10. 中山雅弘. 気管支肺異形成の病理. 周産期医学 2014 ; 44 : 1007-1012
 11. 中山雅弘. 病理診断. 性分化疾患 ケースカンファレンス 診断と治療社 2014 ; 30-38
- 2) 学会発表
1. 澤口聡子、谷村雅子、河野朗久、澤口彰子、中山雅弘. 臓器重量による SIDS 診断の可能性の検討. 第 20 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会. 2014.3.7-8 さいたま市一般演題
 2. 松岡圭子、島津宏樹、伏見博彰、竹内真、中山雅弘. 胆嚢癌による Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の剖検例. 第 103 回日本病理学会総会. 2014.4.24 広島一般演題
 3. 中山雅弘 乳幼児突然死症候群について 神戸中央市民病院、2014 年 2 月
- I. 知的財産権
なし

「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の
病態解明等と死亡数減少のための研究」

分担研究課題： 乳幼児突然死症候群（SIDS）の原因解明のための機能的アプローチ

研究分担者： 山本琢磨（長崎大学大学院医歯薬総合研究科法医学分野）

研究要旨

過去に我々はミトコンドリア呼吸鎖異常症の観点から乳幼児突然死を解析し、線維芽細胞を用いた **Metabolic autopsy** を用いミトコンドリア呼吸鎖異常症と思われる症例を見出した。また、心臓・肝臓の酵素活性が突然死症例において低下していることも報告したが、死後変化か否かについては検討できていなかった。本年度は、死後の評価体制を見直すべく、死後変化によりミトコンドリア呼吸鎖酵素活性が低下するか否かについて検討した。

A はじめに

過去に我々はミトコンドリア呼吸鎖異常症の観点から乳幼児突然死を解析し、線維芽細胞を用いた **Metabolic autopsy** を用いミトコンドリア呼吸鎖異常症と思われる症例を見出した。¹⁾また、心臓・肝臓の酵素活性が、突然死症例において低下していることも報告したが、死後変化か否かについては検討できていなかった。

B 研究方法

長崎大学の倫理委員会の承認を得て、当教室で解剖された成人症例（ミトコンドリア異常症の既往のないもの、および肉眼的に同疾患を疑わせないもの）10例を検討した。心臓を解剖時ただちに凍結保存し、既報に基づきミトコンドリア呼吸鎖酵素活性を測定した。推定死後経過時間と酵素活性との関連を検討した。

C 研究結果

推定死後経過時間は約8時間から48時間であった。ミトコンドリア呼吸鎖の各複合体の酵素活性のCS比はFigure 1の通りであった。

D 考察

近年、法医学領域・救急領域では、死後画像検査をはじめ、様々な死後の解析が新たに行われてきている。乳幼児突然死に対しても **Metabolic autopsy** の手法が浸透し、死後に代謝疾患を診断・除外することが広まっている。²⁾

救急外来等で行われる死後早期の検体採取ならまだしも、解剖時の採取では死後ある程度の時間が経過してしまい、死後変化の問題が常につきまとう。しかし、死後変化を詳細に検討した報告はこれまでのところ見当たらない。

今回我々は、非ミトコンドリア病における心臓の死後の呼吸鎖酵素活性測定を行った。